Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31724

# MANEJO CLÍNICO-CIRÚRGICO DO FEOCROMOCITOMA ADRENAL ESPORÁDICO SUBMETIDO A ADRENALECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

## CLINICAL AND SURGICAL MANAGEMENT OF SPORADIC ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA UNDERGOING LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

**Rodrigo Fontes Rosendo Reis**[1]
**Mariana Sousa Geromin**[2]
**Letícia Imaculada de Oliveira**[3]
**Cecília Dias**[4]
**Ana Beatriz Matos Nogueira**[5]

RESUMO: Introdução: O feocromocitoma é uma neoplasia neuroendócrina rara originada das células cromafins da medula adrenal, produtora de catecolaminas, cuja prevalência entre portadores de hipertensão arterial varia de 0,1% a 0,6% e atinge até 11% a 14% dos incidentalomas adrenais (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022). Embora represente uma causa potencialmente curável de hipertensão arterial secundária, o atraso diagnóstico expõe o paciente a elevada morbimortalidade cardiovascular e crises adrenérgicas potencialmente fatais durante procedimentos anestésico-cirúrgicos (PEREIRA et al., 2004). Relato do Caso: Relata-se o caso de uma paciente de 44 anos encaminhada por hipertensão arterial secundária refratária de comportamento lábil associada à tríade clássica de paroxismos de cefaleia pulsátil, sudorese profusa e palpitações taquicárdicas, com piora pressórica paradoxal após uso prévio de betabloqueador isolado. A investigação bioquímica revelou elevação expressiva das metanefrinas fracionadas plasmáticas (normetanefrina livre de 1.480 pg/mL e metanefrina livre de 410 pg/mL) e urinárias de 24 horas (normetanefrina de 3.120 mcg/24h e metanefrina de 1.150 mcg/24h), confirmando hipersecreção catecolaminérgica mista (LENDERS et al., 2014). A tomografia computadorizada com protocolo para adrenal e a ressonância magnética identificaram massa sólida na glândula suprarrenal esquerda medindo 4,6 x 4,1 cm, com atenuação pré-contraste de 36 Unidades Hounsfield (UH), washout absoluto de 48,7% e acentuado hipersinal ponderado em T2. Após preparo farmacológico pré-operatório de 14 dias com bloqueio alfa-1 adrenérgico seletivo titulado com doxazosina (até 12 mg/dia), expansão volêmica com dieta hipernatrêmica e introdução sequencial de betabloqueador cardiosseletivo (atenolol 50 mg/dia) até o cumprimento dos critérios de Roizen, a paciente foi submetida a adrenalectomia total videolaparoscópica transperitoneal esquerda. O intraoperatório transcorreu com estabilidade hemodinâmica, apresentando pico pressórico transitório durante a manipulação tumoral prontamente revertido com nitroprussiato de sódio, sem hipotensão refratária após a ligadura precoce da veia adrenal principal esquerda. O exame anatomopatológico e imuno-histoquímico confirmou feocromocitoma adrenal (cromogranina A, sinaptofisina, INSM1 e GATA3 positivos, expressão preservada de SDHB, Ki-67 de 1,5%, escore PASS de 3 pontos e escore GAPP de 2 pontos — bem diferenciado), com painel genético germinativo negativo para



[1] Médico. Centro Universitário UniRedentor (UNIREDENTOR).
[2] Médico. Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS.
[3] Médica. Universidade Federal de Lavras (UFLA).
[4] Médica. Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS-BH).
[5] Médica. Centro Universitário São Lucas.

mutações patogênicas (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022). No seguimento de 12 meses, a paciente manteve remissão bioquímica completa e normotensão sem necessidade de anti-hipertensivos. Conclusão: O manejo bem-sucedido do feocromocitoma exige suspeição clínica precoce, confirmação bioquímica por metanefrinas fracionadas, preparo alfa-adrenérgico rigoroso antes da intervenção cirúrgica minimamente invasiva e vigilância longitudinal prolongada diante do potencial metastático inerente às neoplasias cromafins (PLOUIN et al., 2016).

**Palavras-chave:** Feocromocitoma. Neoplasias das glândulas suprarrenais. Adrenalectomia. Bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos. Relatos de casos.

ABSTRACT: Introduction: Pheochromocytoma is a rare catecholamine-producing neuroendocrine neoplasm arising from chromaffin cells of the adrenal medulla, with a prevalence ranging from 0.1% to 0.6% among hypertensive patients and up to 11% to 14% among adrenal incidentalomas (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022). Although it represents a surgically curable cause of secondary hypertension, delayed diagnosis exposes patients to high cardiovascular morbidity and mortality and life-threatening adrenergic crises during anesthetic and surgical procedures (PEREIRA et al., 2004). Case Report: We report the case of a 44-year-old female patient referred for labile refractory secondary hypertension associated with the classic triad of paroxysmal throbbing headache, profuse diaphoresis, and tachycardic palpitations, with paradoxical blood pressure worsening following prior isolated beta-blocker therapy. Biochemical workup demonstrated marked elevation of plasma free metanephrines (free normetanephrine of 1,480 pg/mL and free metanephrine of 410 pg/mL) and 24-hour urinary fractionated metanephrines (normetanephrine of 3,120 mcg/24h and metanephrine of 1,150 mcg/24h), confirming mixed noradrenergic and adrenergic hypersecretion (LENDERS et al., 2014). Adrenal-protocol computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a 4.6 x 4.1 cm solid left adrenal mass with an unenhanced attenuation of 36 Hounsfield Units (HU), absolute washout of 48.7%, and marked T2-weighted hyperintensity. Following a 14-day preoperative pharmacologic preparation with titrated selective alpha-1 adrenergic blockade using doxazosin (up to 12 mg/day), volume expansion via a high-sodium diet, and sequential addition of a cardioselective beta-blocker (atenolol 50 mg/day) fulfilling Roizen criteria, the patient underwent left transperitoneal laparoscopic total adrenalectomy. Intraoperative hemodynamic stability was maintained, with a transient hypertensive peak during tumor manipulation promptly controlled with sodium nitroprusside and no refractory hypotension following early ligation of the main left adrenal vein. Histopathological and immunohistochemical evaluation confirmed an adrenal pheochromocytoma (positive for chromogranin A, synaptophysin, INSM1, and GATA3, retained SDHB expression, Ki-67 index of 1.5%, PASS score of 3, and GAPP score of 2 — well-differentiated), with negative germline genetic testing (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022). At 12-month follow-up, the patient remained in complete biochemical remission and normotensive without antihypertensive therapy. Conclusion: Successful management of pheochromocytoma requires early clinical suspicion, biochemical confirmation via fractionated metanephrines, rigorous preoperative alpha-adrenergic blockade prior to minimally invasive adrenalectomy, and long-term surveillance given the metastatic potential inherent to all chromaffin neoplasms (PLOUIN et al., 2016).

**Keywords:** Pheochromocytoma. Adrenal gland neoplasms. Adrenalectomy. Adrenergic alpha-antagonists. Case reports.

## 1 INTRODUÇÃO

Os feocromocitomas (FCC) e os paragangliomas (PGL), conjuntamente denominados tumores cromafins ou PPGLs (pheochromocytomas and paragangliomas), constituem neoplasias neuroendócrinas não epiteliais raras originadas a partir das células cromafins derivadas embriologicamente da crista neural (METE et al., 2022). De acordo com a nomenclatura anatômica e patológica consolidada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), reserva-se o termo feocromocitoma especificamente para os paragangliomas simpáticos intra-adrenais originados na medula da glândula suprarrenal (cerca de 74% a 85% dos casos), ao passo que os tumores originados nos gânglios autonômicos simpáticos e parassimpáticos extra-adrenais (torácicos, abdominais, pélvicos ou de cabeça e pescoço) são classificados como paragangliomas (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que a incidência anual combinada de feocromocitomas e paragangliomas situe-se entre 0,8 e 3 casos por 100.000 habitantes-ano (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022). Embora a hipertensão arterial secundária responda por cerca de 3% a 9% da população hipertensa global, o feocromocitoma figura como agente etiológico em aproximadamente 0,1% a 0,6% dos pacientes avaliados por hipertensão arterial sistêmica (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022). Contudo, a real prevalência da doença permanece historicamente subestimada na prática clínica: séries clássicas de necrópsia revelam que até 50% a 75% dos feocromocitomas não foram suspeitados em vida, tendo contribuído diretamente para o desfecho letal por eventos cardiovasculares ou crises adrenérgicas peroperatórias em mais da metade desses indivíduos (PEREIRA et al., 2004; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Adicionalmente, com a expansão do acesso aos exames seccionais de imagem abdominal de alta resolução, o feocromocitoma passou a representar entre 1,5% e 14% de todos os incidentalomas adrenais diagnosticados na rotina radiológica (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022).

A relevância clínico-cirúrgica do feocromocitoma assenta-se em quatro pilares fundamentais que justificam sua investigação sistemática na endocrinologia e na cirurgia geral

e urológica (PEREIRA et al., 2004; LENDERS et al., 2014). Primeiramente, diferentemente da hipertensão essencial, o feocromocitoma constitui uma forma cirurgicamente curável de hipertensão arterial, permitindo a reversão da remodelação vascular e miocárdica quando ressecado precocemente (PEREIRA et al., 2004; ANDRADE et al., 2022). Em segundo lugar, a hipersecreção autônoma e episódica de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e, menos frequentemente, dopamina) promove intensa vasoconstrição periférica mediada por receptores alfa-1 adrenérgicos, contração do volume intravascular efetivo e cardiotoxicidade direta mediada por receptores beta-adrenérgicos, culminando em emergências hipertensivas, infarto agudo do miocárdio, miocardiopatia induzida por catecolaminas (síndrome de Takotsubo-símile), arritmias ventriculares malignas e acidente vascular encefálico hemorrágico (PEREIRA et al., 2004; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

Em terceiro lugar, os PPGLs exibem a maior carga de herdabilidade genética entre todas as neoplasias humanas conhecidas: superando a antiga "regra dos 10%", estudos moleculares contemporâneos demonstram que mais de 35% a 40% dos pacientes acometidos portam variantes patogênicas germinativas em genes de suscetibilidade distribuídos nos clusters moleculares de pseudo-hipóxia (*VHL*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *MDH2*, *EPAS1/HIF2A*) ou de sinalização de tirosina-quinase (*RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX*) (PEREIRA et al., 2019). Por fim, a partir da 4ª e da 5ª edições da Classificação de Tumores Endócrinos da OMS, aboliu-se a distinção dicotômica entre feocromocitoma "benigno" e "maligno", reconhecendo-se que todo feocromocitoma ou paraganglioma detém potencial biológico de evolução metastática (observada em 10% a 25% dos casos, por vezes décadas após a ressecção primária) (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022).



No âmbito terapêutico, a ressecção cirúrgica por adrenalectomia videolaparoscópica consolidou-se como o padrão-ouro para tumores adrenais localizados, reduzindo a resposta inflamatória, a dor pós-operatória e o tempo de permanência hospitalar (LENDERS et al., 2014; ANDRADE et al., 2022). Entretanto, a segurança do ato cirúrgico depende estreitamente da integração multidisciplinar entre endocrinologistas, anestesiologistas e cirurgiões para a instituição do preparo farmacológico pré-operatório com bloqueadores alfa-adrenérgicos e restauração volêmica, prática que reduziu a mortalidade perioperatória histórica de 30%–45% para índices inferiores a 1% em centros especializados (BUITENWERF et al., 2020; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

Diante da raridade da condição e dos desafios inerentes ao seu diagnóstico diferencial na rotina clínica, o presente trabalho tem por objetivo relatar o caso clínico-cirúrgico de uma paciente portadora de feocromocitoma adrenal esporádico submetida a adrenalectomia videolaparoscópica transperitoneal, descrito segundo as diretrizes internacionais CARE (RILEY et al., 2017), articulando-o a uma revisão crítica da literatura científica acerca do diagnóstico bioquímico e topográfico, estratificação genética, preparo hemodinâmico perioperatório e critérios prognósticos histopatológicos.

## 2 RELATO DO CASO

### 2.1 Identificação, anamnese e antecedentes clínicos e familiares

Paciente do sexo feminino, 44 anos, caucasiana, natural e procedente do Rio de Janeiro, RJ, professora universitária, foi encaminhada ao ambulatório de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina para investigação de hipertensão arterial sistêmica refratária associada a paroxismos autonômicos recorrentes. O quadro clínico teve início insidioso há 36 meses, quando passou a apresentar elevações pressóricas episódicas inicialmente interpretadas na atenção básica como hipertensão arterial primária associada a transtorno de pânico.



Durante esse período, a paciente fez uso de losartana potássica (100 mg/dia) e hidroclorotiazida (25 mg/dia), sem controle pressórico satisfatório. Nos seis meses que antecederam o encaminhamento ao serviço terciário, evoluiu com acentuação da frequência e da intensidade das crises paroxísticas, que passaram a ocorrer de duas a quatro vezes por semana, com duração de 15 a 30 minutos. Os episódios caracterizavam-se por cefaleia holocraniana pulsátil de forte intensidade, diaforese profusa predominantemente noturna e palpitações taquicárdicas, acompanhadas de palidez cutânea facial, tremores finos de extremidades, náuseas e sensação de morte iminente.

Duas semanas antes da admissão ambulatorial no serviço especializado, após atendimento em unidade de pronto-atendimento por taquicardia sinusal sintomática, foi prescrito propranolol (80 mg/dia) por via oral. Cerca de 48 horas após o início do betabloqueador, a paciente apresentou crise hipertensiva grave (pressão arterial de 220/130 mmHg) acompanhada de cefaleia intensa e dor torácica atípica, motivando a suspensão da medicação e o encaminhamento prioritário para investigação de hipertensão endócrina secundária. Na anamnese complementar, referia perda ponderal involuntária de 4,5 kg no

último semestre, constipação intestinal crônica e tontura postural frequente ao levantar-se rapidamente.

Negava tabagismo, etilismo, uso de descongestionantes nasais simpatomiméticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase ou substâncias ilícitas. Na investigação dos antecedentes pessoais e familiares de primeiro e segundo graus, não havia histórico de neoplasias adrenais, carcinoma medular de tireoide, hiperparatireoidismo primário, hemangioblastomas retinianos ou do sistema nervoso central, carcinoma de células renais ou neurofibromatose.

## 2.2 Achados do exame físico e avaliação cardiovascular inicial

Ao exame físico de admissão, a paciente encontrava-se lúcida, orientada, corada e com mucosas discretamente hipocoradas/desidratadas, apresentando peso de 58,0 kg, estatura de 1,63 m e índice de massa corporal (IMC) de 21,8 kg/m². A pressão arterial aferida em posição sentada, após 15 minutos de repouso em ambiente calmo, foi de 178/108 mmHg (média de três aferições), com frequência cardíaca (FC) de 98 batimentos por minuto (bpm). Após três minutos em posição ortostática, registrou-se queda pressórica para 142/86 mmHg e elevação da FC para 116 bpm, caracterizando hipotensão ortostática sintomática.



A fundoscopia direta demonstrou estreitamento arteriolar difuso e cruzamentos arteriovenosos patológicos (retinopatia hipertensiva grau II de Keith-Wagener-Barker), sem hemorragias, exsudatos ou lesões angiomatosas retinianas. À inspeção e palpação cervical, a glândula tireoide apresentava volume normal, superfície regular e ausência de nódulos ou linfonodomegalias. O exame dermatológico não evidenciou manchas café-com-leite, efélides axilares/inguinais ou neurofibromas cutâneos. A ausculta cardíaca revelou ritmo regular em dois tempos, com hiperfonese de segunda bulha em foco aórtico e ausência de sopros; a ausculta pulmonar mostrava murmúrio vesicular fisiológico bilateralmente, sem ruídos adventícios. O abdome era plano, flácido, indolor à palpação superficial e sem visceromegalias ou massas palpáveis, abstendo-se a equipe de realizar palpação bimanual profunda dos flancos diante da hipótese diagnóstica de feocromocitoma.

O eletrocardiograma de 12 derivações em repouso evidenciou ritmo sinusal (FC de 96 bpm), sobrecarga ventricular esquerda pelos critérios de voltagem de Sokolow-Lyon e alterações secundárias da repolarização ventricular em parede anterolateral, sem arritmias ventriculares. O ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler demonstrou hipertrofia

concêntrica leve do ventrículo esquerdo (índice de massa ventricular esquerda de 104 g/m²; espessura diastólica do septo interventricular de 11,5 mm), fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (64% pelo método de Simpson), disfunção diastólica grau I e ausência de alterações pericárdicas ou valvares.

### 2.3 Investigação diagnóstica bioquímica, radiológica e genética

Para confirmação diagnóstica da suspeita de tumor cromafim (LENDERS et al., 2014), realizou-se a coleta de metanefrinas livres plasmáticas (após 30 minutos de repouso estrito em decúbito dorsal com cateter venoso periférico previamente puncionado) e de metanefrinas fracionadas em urina acidificada de 24 horas (com mensuração concomitante da creatinina urinária de 24 horas de 1.120 mg/24h, confirmando coleta adequada), determinadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). Todos os potenciais interferentes analíticos e farmacológicos foram suspensos previamente. Os exames bioquímicos e hormonais da avaliação basal e do acompanhamento pós-operatório estão detalhados na Tabela 1.

| Parâmetro Laboratorial | Valor Pré-Operatório (Admissão) | Valor Pós-Operatório (30 dias) | Valor Pós-Operatório (12 meses) | Intervalo de Referência |
|---|---|---|---|---|
| Normetanefrina livre plasmática (pg/mL) | 1.480 | 68 | 62 | < 148 pg/mL |
| Metanefrina livre plasmática (pg/mL) | 410 | 34 | 29 | < 57 pg/mL |
| Normetanefrina urinária de 24h (mcg/24h) | 3.120 | 215 | 198 | < 440 mcg/24h |
| Metanefrina urinária de 24h (mcg/24h) | 1.150 | 110 | 95 | < 230 mcg/24h |
| Cortisol sérico após 1 mg de dexametasona (mcg/dL) | 1,1 | — | — | < 1,8 mcg/dL |
| Relação Aldosterona/Renina plasmática | 8,4 | — | — | < 20 (sem hiperaldosteronismo) |
| Glicemia de jejum (mg/dL) | 134 | 89 | 86 | 70 – 99 mg/dL |
| Hemoglobina glicada — HbA1c (%) | 6,6% | 5,6% | 5,4% | < 5,7% |
| Hematócrito (%) / Hemoglobina (g/dL) | 47,5% / 15,9 | 40,2% / 13,4 | 41,0% / 13,6 | 36% – 45% / 12,0 – 15,5 g/dL |
| Calcitonina sérica basal (pg/mL) | < 2,0 | — | < 2,0 | < 5,0 pg/mL |
| Cálcio iônico sérico (mmol/L) / PTH intacto (pg/mL) | 1,21 / 38 | 1,20 / 35 | 1,22 / 36 | 1,15 – 1,32 mmol/L / 15 – 65 pg/mL |

Os resultados revelaram elevação da normetanefrina livre plasmática em 10 vezes o limite superior da normalidade e da metanefrina livre plasmática em mais de 7 vezes o limite superior de referência, em plena concordância com o aumento acentuado das metanefrinas fracionadas urinárias de 24 horas. Adicionalmente, documentou-se disglicemia em faixa de diabetes/pré-diabetes (glicemia de jejum de 134 mg/dL e HbA1c de 6,6%) e hemoconcentração relativa (hematócrito de 47,5%). A avaliação funcional do córtex adrenal mostrou supressão fisiológica do cortisol sérico após 1 mg de dexametasona noturna (1,1 mcg/dL) e relação aldosterona/renina normal (8,4), enquanto os níveis normais de calcitonina basal (< 2,0 pg/mL), cálcio iônico (1,21 mmol/L) e paratormônio intacto (38 pg/mL) afastaram hiperparatireoidismo primário e carcinoma medular de tireoide.

Estabelecido o diagnóstico bioquímico, realizou-se tomografia computadorizada (TC) helicoidal multidetectores do abdome e pelve com protocolo específico para adrenal (fases sem contraste, arterial, venosa portal aos 60 segundos e tardia de equilíbrio aos 15 minutos). O exame identificou formação expansiva sólida, bem circunscrita, de contornos lobulados, localizada na glândula suprarrenal esquerda, medindo 4,6 x 4,1 x 3,8 cm. Na fase sem contraste, a lesão exibia densidade de 36 Unidades Hounsfield (UH). Após a infusão do meio de contraste iodado não iônico, observou-se intenso realce heterogêneo periférico (atingindo 118 UH na fase portal) delimitando pequenas áreas hipodensas centrais de degeneração cística/necrótica, com atenuação de 78 UH na fase tardia de 15 minutos, resultando em clareamento (*washout*) absoluto de 48,7% e *washout* relativo de 33,9%. A glândula suprarrenal direita apresentava aspecto anatômico preservado, e não havia linfonodomegalias retroperitoneais nem colelitíase.



Para detalhamento das relações vasculares periadrenais, efetuou-se ressonância magnética (RM) de abdome superior de 1,5 Tesla, que evidenciou lesão adrenal esquerda hipointensa nas sequências ponderadas em T1, sem perda de sinal na sequência *chemical shift* fora de fase, e marcadamente hiperintensa nas sequências ponderadas em T2 (*light-bulb sign*). A lesão mantinha planos adiposos de clivagem íntegros em relação ao polo superior do rim esquerdo, à cauda pancreática, aos vasos esplênicos e à veia renal esquerda, sem sinais de trombo tumoral na veia adrenal principal ou na veia cava inferior.

## 2.4 Preparo farmacológico pré-operatório e critérios de estabilização hemodinâmica

Confirmado o feocromocitoma adrenal esquerdo, suspendeu-se a hidroclorotiazida e iniciou-se o protocolo de preparo farmacológico pré-operatório por 14 dias visando ao bloqueio

alfa-adrenérgico e à restauração do volume intravascular antes da intervenção cirúrgica (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Introduziu-se mesilato de doxazosina (antagonista alfa-1 adrenérgico seletivo) na dose inicial de 2 mg por via oral ao deitar, com escalonamento progressivo a cada 48 a 72 horas conforme a resposta pressórica e a tolerância ortostática até atingir 12 mg/dia (6 mg a cada 12 horas) no sétimo dia de preparo.

A partir do terceiro dia de bloqueio alfa-adrenérgico, prescreveu-se dieta hipernatrêmica (> 5 g de cloreto de sódio/dia) associada a hidratação oral de 2,5 a 3,0 litros diários de líquidos. No sétimo dia, após controle dos paroxismos hipertensivos e reversão parcial da hemoconcentração, associou-se betabloqueador cardiosseletivo (atenolol 25 mg/dia por via oral, titulado no décimo dia para 50 mg/dia) para controle da taquicardia reflexa. A evolução cronológica dos parâmetros hemodinâmicos e das condutas instituídas ao longo do acompanhamento encontra-se descrita na Tabela 2.

| Marco Temporal | Etapa Clínica / Conduta Terapêutica | PA Sentada (mmHg) | PA Ortostática (mmHg) | FC Sentada / Em Pé (bpm) | Observações Clínicas e Laboratoriais |
|---|---|---|---|---|---|
| Dia -21 | Consulta inicial e coleta bioquímica | 178/108 | 142/86 | 98 / 116 | Paroxismos frequentes; suspensão de tiazídico; solicitação de LC-MS/MS e TC/RM. |
| Dia -14 | Início do bloqueio alfa-1 (Doxazosina 2 mg -> 4 mg/dia) | 164/100 | 136/84 | 94 / 110 | Orientação quanto à hipotensão de 1ª dose; confirmação da massa adrenal esquerda (4,6 cm). |
| Dia -11 | Titulação da Doxazosina (8 mg/dia) + Dieta hipernatrêmica | 146/90 | 124/78 | 92 / 108 | Início de dieta rica em sódio (> 5 g NaCl/dia) e hidratação oral de 3,0 L/dia. |
| Dia -7 | Titulação da Doxazosina (12 mg/dia) + Atenolol (25 mg/dia) | 132/82 | 112/72 | 84 / 96 | Resolução das crises de cefaleia e sudorese; início de betabloqueio após alfa-bloqueio. |
| Dia -2 | Internação pré-operatória + Atenolol (50 mg/dia) + SF 0,9% EV | 122/76 | 104/68 | 66 / 76 | Infusão venosa de solução fisiológica 0,9% (1.500 mL/24h); hematócrito reduzido para 41,8%. |
| Dia 0 | Adrenalectomia videolaparoscópica esquerda | 118/74 | 102/66 | 64 / 74 | Critérios de Roizen integralmente preenchidos; tempo cirúrgico de 105 minutos. |
| Dia +2 | Alta hospitalar em normotensão sem anti-hipertensivos | 116/72 | 112/70 | 68 / 74 | Evolução pós-operatória sem intercorrências, hipoglicemia ou hipotensão. |
| Mês +1 a +12 | Seguimento ambulatorial (30 dias, 6 meses e 12 meses) | 118/76 | 114/74 | 66 / 72 | Normalização das metanefrinas plasmáticas e urinárias e da HbA1c (5,4%). |

A paciente foi internada 48 horas antes da data cirúrgica para hidratação venosa complementar com solução fisiológica a 0,9% (1.500 mL/24h) e avaliação pré-anestésica. Na véspera do procedimento, encontrava-se assintomática, com redução do hematócrito de 47,5% para 41,8%, pressão arterial sentada de 118/74 mmHg e em posição ortostática de 102/66 mmHg, FC de 64 bpm sentada e 74 bpm em pé, preenchendo integralmente as metas da *Endocrine Society*

e os critérios de Roizen para liberação cirúrgica (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

### 2.5 Intervenção cirúrgica e manejo anestésico intraoperatório

Na manhã da intervenção cirúrgica, administrou-se midazolam (3 mg por via endovenosa) como medicação pré-anestésica. Na sala operatória, sob monitorização multiparamétrica (cardioscopia de cinco derivações, oximetria de pulso, capnografia, termometria esofágica e índice biespectral — BIS), puncionaram-se dois acessos venosos periféricos calibrosos (16G) e realizou-se cateterização da artéria radial direita sob anestesia local com lidocaína a 2% para monitorização contínua invasiva da pressão arterial antes da indução anestésica (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

A indução anestésica foi conduzida com propofol (2 mg/kg), remifentanil em infusão alvo-controlada (TCI de 3 ng/mL), sulfato de magnésio (40 mg/kg em infusão venosa lenta por 15 minutos) e rocurônio (0,8 mg/kg). A intubação orotraqueal foi realizada por videolaringoscopia sem resposta hipertensiva ou taquicárdica. Após a indução, procedeu-se à punção de acesso venoso central em veia jugular interna direita guiada por ultrassonografia e cateterismo vesical de demora. A manutenção anestésica foi efetuada com sevoflurano (concentração alveolar mínima de 0,8 a 1,0) e remifentanil em TCI (1,5 a 4,0 ng/mL), mantendo valores de BIS entre 40 e 50.



Posicionou-se a paciente em decúbito lateral direito a 60 graus com coxim subcostal para acesso videolaparoscópico transperitoneal lateral esquerdo com quatro trocartes (um de 11 mm para óptica de 30 graus, dois de 11 mm e um de 5 mm dispostos em linha subcostal esquerda) (ANDRADE et al., 2022). O pneumoperitônio com $CO_2$ foi estabelecido de forma gradual com pressão intra-abdominal mantida em 12 mmHg. Realizou-se a liberação do ligamento esplenorrenal e mobilização medial do ângulo esplênico do cólon, do baço e da cauda do pâncreas, expondo amplamente a loja adrenal esquerda e a face anterior da veia renal esquerda.

A dissecção foi conduzida rigorosamente pela técnica *no-touch*, manipulando-se apenas a gordura periadrenal sem apreensão direta da cápsula tumoral (ANDRADE et al., 2022). Durante a dissecção inferomedial do tumor para isolamento da veia adrenal principal esquerda, verificou-se elevação transitória da pressão arterial invasiva para 176/102 mmHg e FC de 98 bpm, prontamente controlada com infusão contínua titulada de nitroprussiato de sódio (0,8 a

1,5 mcg/kg/min) e esmolol (50 mcg/kg/min) por oito minutos, sem alterações do segmento ST ao eletrocardiograma (BUITENWERF et al., 2020; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Identificada a veia adrenal principal esquerda em sua junção com a veia renal esquerda, realizou-se dupla clipagem proximal e distal com clipes de polímero (*Hem-o-lok*) e secção vascular.

Após a ligadura venosa, interrompeu-se a infusão de nitroprussiato de sódio; observou-se redução transitória da pressão arterial média (PAM) para 62 mmHg, que respondeu prontamente à expansão volêmica com 500 mL de solução de Ringer lactato aquecida e infusão de norepinefrina em baixa dose (0,04 mcg/kg/min) durante 20 minutos, sendo o vasopressor integralmente suspenso antes do término da cirurgia. Completou-se a liberação circunferencial da glândula suprarrenal esquerda com pinça seladora bipolar avançada, retirando-se o espécime cirúrgico íntegro no interior de saco extrator (*endobag*) através da ampliação de 2 cm da incisão do trocarte lateral. O tempo cirúrgico total foi de 105 minutos, com sangramento estimado inferior a 50 mL. A paciente foi extubada em sala operatória, hemodinamicamente estável e sem suporte vasoativo, sendo transferida para monitorização na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).



## 2.6 Análise anatomopatológica, imuno-histoquímica e estratificação histológica (PASS e GAPP)

O exame macroscópico da peça cirúrgica de adrenalectomia total esquerda revelou espécime pesando 42 gramas e medindo 5,2 x 4,3 x 3,9 cm. Aos cortes seriados, identificou-se tumor medular bem delimitado de 4,5 x 4,0 cm, de tecido macio, coloração castanho-avermelhada com diminutas cavitações microcísticas centrais, circundado por rima de córtex adrenal preservado, sem áreas de ruptura ou transposição da cápsula adrenal.

À microscopia óptica (coloração em hematoxilina e eosina), observou-se neoplasia neuroendócrina composta por células poligonais de citoplasma amplo, basofílico e finamente granular, dispostas predominantemente em ninhos alveolares bem definidos (*Zellballen*) envoltos por delicada trama capilar sinusoidal, com presença focal (cerca de 15% da área tumoral) de ninhos celulares alargados (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022). Evidenciou-se pleomorfismo nuclear focal com ocasionais núcleos bizarros ("atipia endócrina") e celularidade moderada (180 células por campo de 62,5 mm²). Não foram detectadas áreas de necrose coagulativa, fusiformismo celular (*spindling*), monotonia celular ou hipercromasia difusa. A contagem mitótica foi inferior a 1 mitose por 10 campos de grande aumento (HPF),

sem figuras de mitose atípicas, e não houve evidência de invasão capsular, invasão angio-linfática ou extensão para o tecido adiposo periadrenal.

Na análise imuno-histoquímica (METE et al., 2022), as células tumorais demonstraram intensa imunorreatividade citoplasmática difusa para cromogranina A e sinaptofisina, positividade nuclear difusa para INSM1 e GATA3, e positividade para as enzimas da cascata biossintética catecolaminérgica tirosina hidroxilase (TH), dopamina beta-hidroxilase (DBH) e feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), com negatividade absoluta para pancitoqueratinas (AE1/AE3), melan-A e inibina-alfa. A marcação para proteína S100 e SOX10 destacou rede preservada de células sustentaculares na periferia dos ninhos *Zellballen*. A imuno-histoquímica para a subunidade B da succinato desidrogenase (SDHB) revelou expressão granular citoplasmática intacta (padrão retido/*wild-type*), e o índice proliferativo avaliado pelo Ki-67 (clone MIB-1) nas áreas de maior atividade (*hotspots*) foi de 1,5%. A estratificação histopatológica completa pelos algoritmos PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*) e GAPP (*Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*) encontra-se discriminada na Tabela 3 (WACHTEL et al., 2020).

| Sistema de Escore e Parâmetro Avaliado | Critério do Sistema (Pontuação) | Achado no Caso Relatado | Pontuação Obtida | Interpretação Prognóstica |
|---|---|---|---|---|
| PASS — Ninhos grandes ou crescimento difuso (>10% do volume) | Presente (2) / Ausente (0) | Presente focalmente (~15%) | 2 | — |
| PASS — Necrose tumoral central ou confluente | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Alta celularidade | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente (celularidade moderada) | 0 | — |
| PASS — Monotonia celular | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Fusiformismo celular (tumor cell spindling) | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Figuras de mitose > 3 / 10 HPF | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente (< 1 / 10 HPF) | 0 | — |
| PASS — Figuras de mitose atípicas | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Extensão para tecido adiposo periadrenal | Presente (2) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Invasão vascular | Presente (1) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Invasão capsular | Presente (1) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| PASS — Pleomorfismo nuclear profundo | Presente (1) / Ausente (0) | Presente focalmente | 1 | — |
| PASS — Hipercromasia nuclear | Presente (1) / Ausente (0) | Ausente | 0 | — |
| Subtotal PASS (0 a 20 pontos) | < 4: Baixo risco metastático | 3 pontos em 20 | 3 | Baixo risco de comportamento agressivo (< 4) |

| Sistema de Escore e Parâmetro Avaliado | Critério do Sistema (Pontuação) | Achado no Caso Relatado | Pontuação Obtida | Interpretação Prognóstica |
|---|---|---|---|---|
| GAPP — Padrão arquitetural histológico | Zellballen (0) / Ninhos grandes (1) / Pseudorrosetas (1) | Predomínio de padrão Zellballen | 0 | — |
| GAPP — Celularidade (células / 62,5 mm²) | Baixa <150 (0) / Moderada 150–250 (1) / Alta >250 (2) | Moderada (180 células / 62,5 mm²) | 1 | — |
| GAPP — Necrose de coagulação | Ausente (0) / Presente (2) | Ausente | 0 | — |
| GAPP — Invasão vascular ou capsular | Ausente (0) / Presente (2) | Ausente | 0 | — |
| GAPP — Índice proliferativo Ki-67 (%) | <1% (0) / 1%–3% (1) / >3% (2) | 1,5% (entre 1% e 3%) | 1 | — |
| GAPP — Perfil de secreção catecolaminérgica | Epinefrina ou não funcionante (0) / Norepinefrina pura (1) | Misto com produção de epinefrina (PNMT+) | 0 | — |
| Subtotal GAPP (0 a 10 pontos) | 0–2: Bem diferenciado / 3–6: Mod. / 7–10: Pouco dif. | 2 pontos em 10 | 2 | Neoplasia bem diferenciada (Baixo risco) |

De acordo com a 8ª edição do sistema TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a 5ª edição da Classificação da OMS (METE et al., 2022), a neoplasia foi estadiada como pT1N0M0 (Estádio I).

## 2.7 Evolução pós-operatória, desfecho clínico e perspectiva do paciente



Durante as primeiras 24 horas de pós-operatório na UTI, realizou-se monitorização hemodinâmica contínua e controle de glicemia capilar a cada duas horas. As glicemias mantiveram-se estáveis entre 92 e 118 mg/dL, sem ocorrência de hipoglicemia rebote pós-adrenalectomia, e a pressão arterial permaneceu em faixa de normotensão sem necessidade de agentes vasopressores ou anti-hipertensivos. A paciente recebeu dieta oral líquida seis horas após o término do procedimento, teve alta da UTI no primeiro dia de pós-operatório e recebeu alta hospitalar no final do segundo dia de pós-operatório, deambulando sem queixas álgicas significativas.

No retorno ambulatorial de 30 dias pós-operatórios, repetiu-se a dosagem de metanefrinas livres plasmáticas e metanefrinas fracionadas urinárias de 24 horas (PLOUIN et al., 2016), documentando-se normalização completa dos níveis hormonais (normetanefrina plasmática de 68 pg/mL e metanefrina plasmática de 34 pg/mL) e da glicemia de jejum (89 mg/dL) (Tabela 1). O sequenciamento de nova geração (NGS) em sangue periférico para painel germinativo de 10 genes de suscetibilidade a PPGL (*NF1*, *MAX*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127* e *VHL*) (PEREIRA et al., 2019; WACHTEL et al., 2020) não

identificou variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, confirmando o diagnóstico de feocromocitoma adrenal esporádico.

Aos 6 e 12 meses de seguimento pós-operatório, a paciente permaneceu assintomática, normotensa em monitorização residencial da pressão arterial (média de 116/74 mmHg sem uso de anti-hipertensivos), com normalização da hemoglobina glicada (5,4%) e metanefrinas plasmáticas e urinárias persistentemente dentro dos limites de referência (Tabela 1), mantendo programação de acompanhamento clínico e laboratorial anual (PLOUIN et al., 2016). Em seu relato subjetivo durante o seguimento de um ano, a paciente destacou a resolução integral das crises paroxísticas de palpitações, sudorese e cefaleia que limitavam sua atividade docente há três anos, ressaltando o alívio proporcionado pelo esclarecimento definitivo de um quadro anteriormente atribuído a transtorno de ansiedade, bem como a rápida recuperação funcional após a cirurgia laparoscópica.

## 3 DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Fisiopatologia da hipersecreção catecolaminérgica e dissociação clínico-bioquímica

A apresentação clínica do feocromocitoma reflete os efeitos farmacodinâmicos sistêmicos das catecolaminas secretadas de forma contínua ou episódica pelas células cromafins tumorais sobre os receptores adrenérgicos alfa e beta (PEREIRA et al., 2004; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Na casuística brasileira do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), que analisou 91 pacientes ao longo de 27 anos, Pereira et al. (2004) demonstraram que 81% dos casos manifestam-se como síndrome hiperadrenérgica (74% com hipertensão arterial sustained associada a paroxismos, 14% com hipertensão sustentada isolada e 12% com paroxismos hipertensivos intercalados por períodos de normotensão), enquanto 19% são descobertos sem síndrome hiperadrenérgica clássica, notadamente durante a investigação de incidentalomas adrenais ou rastreamento familiar. Durante os paroxismos, a tríade sintomática de palpitações (77%), cefaleia (73%) e sudorese (70%) exibe elevado valor preditivo positivo quando associada a labilidade pressórica (PEREIRA et al., 2004).

Um aspecto fisiopatológico de grande relevância clínica é a ausência frequente de correlação linear direta entre as concentrações séricas de catecolaminas e os níveis absolutos da pressão arterial (PEREIRA et al., 2004). Conforme detalhado por Pereira et al. (2004), múltiplos mecanismos adaptativos explicam essa dissociação clínico-bioquímica: (1) a exposição crônica

e elevada dos receptores vasculares às catecolaminas induz internalização e dessensibilização receptorial (*down-regulation*), atenuando a resposta vasoconstritora basal; (2) a vasoconstrição arteriolar e venular persistente associada à diaforese promove contração adaptativa do volume plasmático, responsável pela hipotensão postural documentada em cerca de 39% dos pacientes; (3) a co-secreção tumoral de peptídeos vasoativos moduladores — sejam vasodilatadores (como adrenomedulina, peptídeo intestinal vasoativo [VIP] ou substâncias histamino-símiles) ou vasoconstritores potentes (como o neuropeptídeo Y) — altera o tônus vascular resultante; e (4) o próprio sistema nervoso simpático pós-ganglionar capta e armazena o excesso de norepinefrina circulante nas terminações nervosas periféricas, de modo que estímulos centrais (estresse, dor, indução anestésica ou hipoglicemia) deflagram liberação sináptica direta de norepinefrina na placa efetora vascular, provocando crises hipertensivas graves mesmo sem elevação proporcional adicional da secreção tumoral (PEREIRA et al., 2004; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

Adicionalmente, o caso aqui descrito evidencia dois fenômenos clássicos da fisiopatologia catecolaminérgica: a piora hipertensiva paradoxal desencadeada pelo uso isolado de propranolol (em que o bloqueio dos receptores beta-2 vasodilatadores na musculatura esquelética deixa a estimulação alfa-1 vasoconstritora sem oposição) e a disglicemia reversível, resultante da inibição alfa-2 adrenérgica da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas aliada ao estímulo beta-adrenérgico da glicogenólise e gliconeogênese hepáticas (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).



### 3.2 Acurácia diagnóstica bioquímica e topográfica nos tumores cromafins

A diretriz da *Endocrine Society* estabelece com alto grau de evidência que o rastreamento bioquímico inicial para suspeita de PPGL deve basear-se na mensuração das metanefrinas livres plasmáticas ou das metanefrinas fracionadas em urina de 24 horas (LENDERS et al., 2014). A superioridade diagnóstica das metanefrinas (normetanefrina e metanefrina — metabólitos O-metilados das catecolaminas) sobre a dosagem direta das catecolaminas plasmáticas ou urinárias ou do ácido vanilmandélico (VMA) decorre de um princípio bioquímico fundamental: enquanto a liberação de adrenalina e noradrenalina para a corrente sanguínea pode ser intermitente ou episódica, o metabolismo intratumoral das catecolaminas pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) no interior do citoplasma das células cromafins ocorre de forma

contínua e independente da exocitose de grânulos secretores (PEREIRA et al., 2004; LENDERS et al., 2014).

Por conseguinte, as metanefrinas livres plasmáticas alcançam sensibilidade de 97% a 100% e especificidade de 85% a 93%, ao passo que as metanefrinas fracionadas urinárias de 24 horas apresentam sensibilidade de até 97% e especificidade de até 91% (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Para evitar resultados falso-positivos na dosagem plasmática, a coleta em posição supina após no mínimo 20 a 30 minutos de repouso com cânula venosa instalada e o uso da espectrometria de massas (LC-MS/MS) são fundamentais (PEREIRA et al., 2004; LENDERS et al., 2014). Elevações superiores a três ou quatro vezes o limite superior de referência, como observado na paciente relatada, confirmam o diagnóstico de PPGL e dispensam testes farmacológicos dinâmicos de supressão com clonidina (LENDERS et al., 2014).

No diagnóstico topográfico, a tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve constitui a modalidade de primeira escolha pela sua excelente resolução espacial para tumores adrenais e retroperitoneais, apresentando sensibilidade superior a 95% (LENDERS et al., 2014). Caracteristicamente, os feocromocitomas apresentam atenuação pré-contraste superior a 10 UH (geralmente > 20 UH), intensa vascularização na fase arterial/portal e frequentemente áreas de degeneração cística ou necrose central (ANDRADE et al., 2022). A ressonância magnética (RM) representa o método anatômico de maior sensibilidade na caracterização tecidual e é preferencial em gestantes, crianças, portadores de alergia ao contraste iodado, paragangliomas de base de crânio/pescoço ou suspeita de doença metastática, destacando-se pelo hipersinal acentuado em T2 e pela ausência de queda de sinal nas sequências fora de fase (PEREIRA et al., 2004; LENDERS et al., 2014). Os exames de medicina nuclear funcional — incluindo cintilografia com $^{123}$I-MIBG e tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com $^{68}$Ga-DOTATATE, $^{18}$F-FDOPA ou $^{18}$F-FDG — são reservados para lesões volumosas (> 5 a 6 cm), paragangliomas extra-adrenais, tumores multifocais ou portadores de mutações germinativas com alto risco metastático (LENDERS et al., 2014; PEREIRA et al., 2019).



### 3.3 Arquitetura genética e clusters moleculares (clusters 1, 2 e 3) nos feocromocitomas e paragangliomas

A compreensão da biologia molecular dos PPGLs revolucionou a abordagem diagnóstica e o seguimento oncológico dessas neoplasias. Mais de 40% dos casos estão associados a mutações

germinativas ou somáticas em mais de 15 genes de suscetibilidade bem caracterizados, os quais se agrupam em três grandes *clusters* transcricionais e moleculares, cujas características clínicas, bioquímicas e prognósticas estão detalhadas na Tabela 4 (PEREIRA et al., 2019; WACHTEL et al., 2020).

| Cluster Molecular | Via de Sinalização / Mecanismo Oncogênico | Principais Genes Associados | Fenótipo Bioquímico Predominante | Topografia e Apresentação Clínica Típica | Risco Metastático e Exame Funcional de Escolha |
|---|---|---|---|---|---|
| Cluster 1 (Pseudo-hipóxia — Subgrupo 1A: Ciclo de Krebs) | Acúmulo de oncometabólitos (succinato, fumarato, malato) -> inibição de PHD e enzimas TET -> estabilização de HIF-2α e hipermetilação epigenética | SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, FH, MDH2 | Noradrenérgico (normetanefrina) e/ou Dopaminérgico (3-metoxitiramina); ausência de PNMT | Paragangliomas simpáticos (tórax/abdome) e parassimpáticos (cabeça e pescoço); multifocalidade; início jovem | Alto a muito alto (especialmente SDHB: 30%–37% de metástases; OR 8,2 para menor sobrevida livre de recorrência). Escolha: $^{68}$Ga-DOTATATE PET/CT |
| Cluster 1 (Pseudo-hipóxia — Subgrupo 1B: Via VHL/EPAS1) | Defeito direto na hidroxilação ou degradação proteassomal de HIF-2α -> ativação de genes de angiogênese e proliferação | VHL, EPAS1 (HIF2A), EGLN1/2 (PHD1/2) | Exclusivamente Noradrenérgico (normetanefrina elevada, metanefrina normal) | Feocromocitomas adrenais (frequentemente bilaterais em VHL: 29%–43,5%); policitemia congênita e somatostatinoma em HIF2A (Síndrome de Pacak-Zhuang) | Baixo a intermediário (VHL ~5%; HIF2A ~18%). Escolha: $^{18}$F-FDOPA PET/CT ou $^{68}$Ga-DOTATATE PET/CT |
| Cluster 2 (Sinalização de Quinases) | Ativação constitutiva das vias Ras/RAF/MAPK e PI3K/AKT/mTOR -> proliferação celular e expressão de PNMT | RET (NEM2A/2B), NF1, TMEM127, MAX, KIF1B | Adrenérgico ou misto (metanefrina e normetanefrina elevadas; expressão de PNMT preservada) | Feocromocitomas intra-adrenais unilaterais ou bilaterais (47%–66% em RET e 67%–73% em MAX); apresentação mais tardia | Baixo em RET e TMEM127 (< 5%); intermediário em NF1 (5,4%–12%) e MAX (10,5%–25%). Escolha: $^{18}$F-FDOPA PET/CT ou $^{123}$I-MIBG |
| Cluster 3 (Sinalização Wnt alterada) | Mutações somáticas ativadoras da via Wnt/beta-catenina e fusões MAML3 | CSDE1, fusões UBTF-MAML3 (exclusivamente somáticas) | Misto ou noradrenérgico | Feocromocitomas adrenais esporádicos de grandes dimensões em adultos | Intermediário a alto potencial de recorrência locorregional e metástases à distância |

Conforme demonstrado por Pereira et al. (2019), o fenótipo bioquímico do tumor atua como uma assinatura do seu *background* molecular: tumores pertencentes ao Cluster 1 (como os associados a mutações em *VHL* e *SDHx*) carecem da expressão da enzima feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT — responsável pela conversão de norepinefrina em epinefrina sob estímulo do cortisol cortical), apresentando fenótipo puramente noradrenérgico (elevação isolada de normetanefrina) ou dopaminérgico (elevação de 3-metoxitiramina). Em contrapartida, tumores do Cluster 2 (associados a mutações em *RET*, *NF1* ou *TMEM127*) e a maioria dos feocromocitomas adrenais esporádicos expressam ativamente a PNMT, exibindo fenótipo adrenérgico ou misto com elevação concomitante de metanefrina e normetanefrina, como constatado na paciente em questão (PEREIRA et al., 2019; METE et al., 2022).

Além disso, a imuno-histoquímica molecular incorporada pela classificação da OMS de 2022 permite triar mutações germinativas diretamente no tecido tumoral: a perda da expressão granular citoplasmática da proteína SDHB indica mutação inativadora em qualquer uma das subunidades do complexo succinato desidrogenase (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* ou *SDHAF2*), ao passo que a preservação da marcação para SDHB — observada na paciente relatada — correlaciona-se com ausência de mutações SDHx e menor risco de disseminação metastática precoce (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022).

### 3.4 Evidências no preparo pré-operatório e manejo hemodinâmico intraoperatório: o ensaio PRESCRIPT e os critérios de Roizen

Todo paciente portador de feocromocitoma ou paraganglioma funcional — inclusive indivíduos normotensos ou assintomáticos, que apresentam risco semelhante de oscilações hemodinâmicas intraoperatórias durante a manipulação cirúrgica — deve ser submetido a preparo farmacológico pré-operatório por 10 a 14 dias antes da intervenção (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). O bloqueio alfa-adrenérgico constitui a intervenção farmacológica de primeira linha, cujas opções terapêuticas estão comparadas na Tabela 5 (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).



| Classe e Fármaco | Mecanismo de Ação e Meia-Vida | Posologia e Titulação Pré-Operatória | Vantagens Clínicas | Limitações e Eventos Adversos |
|---|---|---|---|---|
| Fenoxibenzamina (Alfa-bloqueador não seletivo α1/α2) | Ligação covalente irreversível não competitiva aos receptores α1 e α2; meia-vida ~24h | Iniciar 10 mg 2x/dia (ou 1 mg/kg/dia), titulando a cada 4 dias por 7–21 dias até máx. 100–200 mg/dia; suspender 24–48h antes da cirurgia | Menor escore de instabilidade hemodinâmica intraoperatória (mediana 38,0 vs. 50,0 no estudo PRESCRIPT, p = 0,02) | Bloqueio α2 pré-sináptico causa taquicardia reflexa acentuada, congestão nasal e sedação; maior risco de hipotensão pós-operatória prolongada; baixa disponibilidade no Brasil |
| Doxazosina (Alfa-1 bloqueador seletivo) | Antagonismo competitivo seletivo do receptor α1 pós-sináptico; meia-vida de 16–30h | Iniciar 1–2 mg/dia ao deitar, titulando gradualmente até 8–16 mg/dia ao longo de 10–14 dias | Preserva o feedback inibitório α2 pré-sináptico (menor taquicardia reflexa e menor sedação); menor hipotensão pós-operatória; ampla disponibilidade e baixo custo | Risco de hipotensão postural de primeira dose; tempo acumulado fora da meta pressórica intraoperatória equivalente à fenoxibenzamina (12,2% vs. 11,1%, p = 0,75) |
| Prazosina / Terazosina (Alfa-1 bloqueadores seletivos) | Antagonismo competitivo seletivo α1; meia-vida curta (Prazosina: 2–3h) | Prazosina: 0,5–1 mg a cada 4–6h até máx. 20–24 mg/dia; Terazosina: 1–20 mg/dia | Rápida eliminação após ligadura da veia adrenal, reduzindo vasoplegia residual | Necessidade de múltiplas tomadas diárias; risco de concentrações subterapêuticas na manhã da cirurgia se a última dose for noturna |
| Bloqueadores dos Canais de Cálcio (Anlodipino, Nifedipino, Nicardipino) | Inibição do influxo de cálcio na musculatura lisa vascular e bloqueio da exocitose de catecolaminas mediada por cálcio | Anlodipino: 5–20 mg/dia; Nifedipino: 30–90 mg/dia; Diltiazem: 90–240 mg/dia | Não induzem hipotensão ortostática grave nem taquicardia reflexa; úteis como adjuvantes ao alfa-bloqueio ou em tumores normotensos/leves | Menos estudados em monoterapia para tumores volumosos e altamente secretores |

| Classe e Fármaco | Mecanismo de Ação e Meia-Vida | Posologia e Titulação Pré-Operatória | Vantagens Clínicas | Limitações e Eventos Adversos |
|---|---|---|---|---|
| Metirosina (Inibidor da tirosina hidroxilasa) | Inibição competitiva da enzima limitante da biossíntese de catecolaminas (reduz estoques em 50%–80%) | 250 mg a cada 6h, titulando até 1,5–4,0 g/dia nos 2–3 dias prévios à cirurgia | Eficaz em combinação com alfa-bloqueadores em tumores refratários, volumosos ou metastáticos | Sedação intensa, sintomas extrapiramidais, diarreia e cristalúria; custo elevado e acesso restrito |
| Betabloqueadores (Propranolol, Atenolol, Metoprolol) | Antagonismo dos receptores β1 (cardiosseletivos) ou β1/β2 (não seletivos) | Atenolol: 25–100 mg/dia; Metoprolol: 50–200 mg/dia; Propranolol: 10–40 mg a cada 6–8h | Controle eficaz da taquicardia sinusal e prevenção de taquiarritmias induzidas pelas catecolaminas ou pelo bloqueio alfa | Contraindicados antes do bloqueio alfa efetivo pelo risco de crise hipertensiva paradoxal e edema agudo de pulmão |

A escolha entre bloqueadores alfa-adrenérgicos não seletivos (fenoxibenzamina) e seletivos alfa-1 (doxazosina) foi avaliada no ensaio clínico randomizado multicêntrico *PRESCRIPT* (*Pheochromocytoma Randomized Study Comparing Adrenoreceptor Inhibiting Agents for Preoperative Treatment*), conduzido por Buitenwerf et al. (2020) em 134 pacientes submetidos à ressecção de PPGL não metastático. O desfecho primário — percentual cumulativo do tempo cirúrgico fora da faixa pressórica alvo (pressão arterial sistólica > 160 mmHg ou pressão arterial média < 60 mmHg) — não diferiu significativamente entre os grupos tratados com fenoxibenzamina (mediana de 11,1%, intervalo interquartil [IIQ] de 4,3%–20,6%) e doxazosina (mediana de 12,2%, IIQ de 5,3%–20,2%; p = 0,75) (BUITENWERF et al., 2020). Embora a fenoxibenzamina tenha apresentado menor pontuação no escore secundário composto de instabilidade hemodinâmica (38,0 vs. 50,0; p = 0,02), não houve diferença na taxa de complicações cardiovasculares em 30 dias (8,8% vs. 6,9%; p = 0,68) e a mortalidade foi nula em ambos os braços (BUITENWERF et al., 2020). Esses achados validam o uso da doxazosina como alternativa segura, eficaz e amplamente acessível na prática clínica brasileira e latino-americana (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).



Um ponto crítico de segurança enfatizado na literatura e evidenciado na história clínica da paciente relatada é a contraindicação formal ao início de betabloqueadores antes da consolidação do bloqueio alfa-adrenérgico (devendo-se aguardar ao menos 3 a 4 dias de alfa-bloqueio efetivo), bem como a recomendação contra o uso do labetalol como agente de primeira linha no preparo pré-operatório (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Devido à sua proporção fixa de bloqueio beta muito mais potente que o bloqueio alfa (aproximadamente 7:1 na administração venosa e 3:1 na via oral), o labetalol comporta-se funcionalmente de modo similar a um betabloqueador predominante, podendo precipitar hipertensão paradoxal grave e além disso reduzir a captação

de $^{123}$I-MIBG (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

Um ponto crítico de segurança enfatizado na literatura é a contraindicação formal ao início de betabloqueadores antes da consolidação do bloqueio alfa-adrenérgico (devendo-se aguardar ao menos 3 a 4 dias de alfa-bloqueio efetivo), bem como a recomendação contra o uso do labetalol como agente de primeira linha no preparo pré-operatório (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Devido à sua proporção fixa de bloqueio beta muito mais potente que o bloqueio alfa (aproximadamente 7:1 na administração venosa e 3:1 na via oral), o labetalol comporta-se funcionalmente de modo similar a um betabloqueador predominante, podendo precipitar hipertensão paradoxal grave e além disso reduzir a captação de $^{123}$I-MIBG (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

No intraoperatório, os momentos de maior vulnerabilidade hemodinâmica compreendem a laringoscopia e intubação orotraqueal, o posicionamento cirúrgico, a insuflação do pneumoperitônio, a manipulação direta da glândula adrenal (fases associadas a picos hipertensivos e taquiarritmias, manejadas com vasodilatadores de ação ultracurta como nitroprussiato de sódio, nicardipino ou clevidipino e betabloqueadores de meia-vida ultracurta como o esmolol) e o período imediatamente subsequente à ligadura da veia adrenal principal (associado a queda abrupta das catecolaminas séricas e vasoplegia, manejada com reposição volêmica guiada por metas hemodinâmicas dinâmicas e infusão titulada de norepinefrina ou vasopressina) (ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).



### 3.5 Abordagem cirúrgica minimamente invasiva e impacto do volume cirúrgico institucional

Desde a descrição pioneira da adrenalectomia laparoscópica por Gagner em 1992, a ressecção minimamente invasiva tornou-se o tratamento padrão para feocromocitomas adrenais localizados com diâmetro até 6 cm (e sem evidências radiológicas de invasão de órgãos adjacentes ou trombo tumoral vascular) (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021; ANDRADE et al., 2022). Tanto o acesso laparoscópico transperitoneal em decúbito lateral quanto o acesso retroperitoneoscópico posterior demonstram segurança e eficácia equivalentes, cabendo a escolha à experiência da equipe cirúrgica e ao biotipo do paciente (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ;

PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021). Para feocromocitomas unilaterais esporádicos, indica-se a adrenalectomia total com preservação rigorosa da integridade capsular para evitar feocromocitomatose peritoneal, reservando-se a adrenalectomia parcial poupadora de córtex (*cortical-sparing adrenalectomy*) para pacientes selecionados com síndromes genéticas hereditárias (como NEM2 ou VHL) e acometimento adrenal bilateral, visando prevenir a insuficiência adrenal crônica e a dependência vitalícia de glicocorticoides (LENDERS et al., 2014; ROMÁN-GONZÁLEZ; PADILLA-ZAMBRANO; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, 2021).

A importância da experiência cirúrgica e da concentração desses procedimentos em centros de referência no Brasil foi demonstrada no estudo ecológico conduzido por Andrade et al. (2022), que avaliou 943 adrenalectomias realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na cidade de São Paulo entre 2008 e 2019 em 26 hospitais públicos. Os autores observaram mortalidade intra-hospitalar global extremamente baixa (5 óbitos em 943 cirurgias; 0,005%, sendo 0,004% nos centros de alto volume cirúrgico e 0,015% nos centros de volume intermediário) e demonstraram que hospitais de alto volume apresentaram tempo médio de permanência em UTI significativamente menor que os centros de volume intermediário (1,12 ± 0,56 dias vs. 2,80 ± 2,51 dias; p = 0,016), bem como menor tempo total de internação hospitalar (6,35 ± 1,83 dias vs. 13,0 ± 12,16 dias) (ANDRADE et al., 2022). Tais dados reforçam que a curva de aprendizado cirúrgico (estimada em cerca de 30 procedimentos para consolidação técnica) e a integração entre as equipes de endocrinologia, cirurgia e anestesiologia determinam diretamente a redução de complicações e do tempo de terapia intensiva (ANDRADE et al., 2022).



### 3.6 Mudança de paradigma na classificação da OMS (2022), algoritmos histopatológicos (PASS vs. GAPP) e vigilância em longo prazo

Um dos avanços conceituais mais importantes na patologia endócrina contemporânea, consolidado na 5ª edição da Classificação da OMS de Tumores Endócrinos e Neuroendócrinos (METE et al., 2022), consiste no reconhecimento de que todos os feocromocitomas e paragangliomas possuem potencial metastático — definido estritamente pela presença de tecido cromafim neoplásico em sítios anatômicos onde paragânglios não estão fisiologicamente presentes (como linfonodos regionais ou à distância, tecido ósseo, fígado e pulmões), de modo a distinguir metástases verdadeiras de tumores primários multifocais em pacientes sindrômicos (WACHTEL et al., 2020; METE et al., 2022).

Para estimar o risco de recorrência ou metástase após a ressecção primária, dois sistemas multiparamétricos principais foram propostos na literatura: o escore PASS (desenvolvido por Thompson em 2002 exclusivamente para feocromocitomas adrenais, variando de 0 a 20 pontos, em que escores ≥ 4 sugerem maior potencial biológico agressivo) e o escore GAPP (proposto por Kimura et al. em 2014 para feocromocitomas e paragangliomas simpáticos, variando de 0 a 10 pontos e integrando padrão histológico, celularidade, necrose de coagulação, invasão capsular/vascular, índice Ki-67 e tipo de catecolamina secretada) (WACHTEL et al., 2020).

Na coorte longitudinal publicada por Wachtel et al. (2020) na Universidade da Pensilvânia, que avaliou 143 pacientes (106 feocromocitomas e 37 paragangliomas) com seguimento mediano de 62 meses, demonstrou-se que o escore PASS apresenta concordância interobservador apenas baixa a moderada entre patologistas (coeficiente de correlação intraclasse [ICC] de 0,6082) e não se associou de forma estatisticamente significativa à sobrevida livre de recorrência na análise multivariada (OR = 1,124; IC 95%: 0,938–1,346; p = 0,2064). Em contrapartida, o escore GAPP exibiu boa confiabilidade interobservador (ICC de 0,7921) e associou-se independentemente ao risco de doença metastática ou recorrente após ajuste para idade (OR = 1,497; IC 95%: 1,103–2,030; p = 0,0095), sendo que tumores moderadamente diferenciados pelo GAPP apresentaram razão de risco (*hazard ratio*) de 3,367 (p = 0,0184) para recorrência em comparação aos tumores bem diferenciados (escore 0–2) (WACHTEL et al., 2020). Adicionalmente, os preditores independentes mais fortes de menor sobrevida livre de recorrência foram a presença de variante patogênica germinativa em *SDHB* (OR = 8,205; p = 0,0049), topografia extra-adrenal/paraganglioma (OR = 6,357; p < 0,0001) e índice Ki-67 entre 1% e 3% (OR = 4,810; p = 0,0477) (WACHTEL et al., 2020).



Todavia, mesmo entre tumores classificados como de baixo risco pelo PASS (< 4) ou bem diferenciados pelo GAPP (0–2), Wachtel et al. (2020) documentaram ocorrência de doença recorrente ou metastática em 13% e 10% dos casos, respectivamente, com tempo mediano para metástases à distância superior a 72 meses (podendo ultrapassar 15 a 20 anos). Esses dados fundamentam a diretriz clínica da *European Society of Endocrinology* (PLOUIN et al., 2016), que recomenda a realização de dosagem bioquímica de metanefrinas entre 2 e 6 semanas após a cirurgia para confirmar erradicação tumoral, seguida de dosagem anual de metanefrinas plasmáticas ou urinárias por pelo menos 10 anos em todos os pacientes operados de feocromocitoma esporádico de baixo risco, e vigilância anual vitalícia para pacientes jovens,

portadores de doença genética/sindrômica, paragangliomas ou tumores adrenais volumosos (PLOUIN et al., 2016).

## 4 CONCLUSÃO

O feocromocitoma adrenal constitui uma condição de alta complexidade na interface entre a endocrinologia clínica e a cirurgia endócrina, na qual o diagnóstico oportuno e a sistematização do cuidado perioperatório permitem a cura cirúrgica de uma neoplasia potencialmente letal e a reversão definitiva da hipertensão arterial secundária e das alterações glicometabólicas associadas. O caso relatado, analisado à luz das evidências científicas vigentes, evidencia quatro diretrizes essenciais para a prática médica:

1. Diante de hipertensão arterial resistente, lábil ou associada a paroxismos autonômicos (cefaleia, sudorese e palpitações) ou resposta pressórica paradoxal a betabloqueadores, a investigação bioquímica primária deve ser conduzida mediante dosagem de metanefrinas livres plasmáticas ou metanefrinas fracionadas em urina de 24 horas, seguidas de localização anatômica por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

2. O preparo farmacológico pré-operatório por 10 a 14 dias com bloqueadores alfa-adrenérgicos (seja fenoxibenzamina ou bloqueadores alfa-1 seletivos como a doxazosina, cuja eficácia no controle pressórico intraoperatório foi validada pelo ensaio clínico randomizado *PRESCRIPT*), associado à expansão volêmica hipernatrêmica e à introdução sequencial de betabloqueadores apenas após alfa-bloqueio efetivo, é indispensável para prevenir crises catecolaminérgicas e vasoplegia pós-ressecção.

3. A adrenalectomia videolaparoscópica com técnica de mínima manipulação tumoral (*no-touch*) constitui o padrão-ouro cirúrgico para feocromocitomas adrenais localizados, proporcionando baixa morbimortalidade e rápida recuperação pós-operatória, especialmente quando executada por equipes multidisciplinares em centros de referência.

4. Em consonância com a 5ª edição da Classificação da OMS (2022) e com as diretrizes da *Endocrine Society* e da *European Society of Endocrinology*, nenhum feocromocitoma deve ser considerado definitivamente "benigno": a estratificação integrada por imuno-histoquímica (incluindo SDHB e Ki-67), escore histopatológico GAPP, testagem genética germinativa universal e vigilância bioquímica anual por no mínimo uma década constituem etapas obrigatórias do cuidado longitudinal.

## DECLARAÇÕES ÉTICAS E CONFLITOS DE INTERESSE

**Aspectos éticos e consentimento informado:** O presente relato de caso foi conduzido em conformidade com os preceitos éticos da Declaração de Helsinque e das Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS), seguindo as diretrizes internacionais de publicação do CARE Statement (RILEY et al., 2017). A paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando o uso e a publicação científica de seus dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos sob garantia estrita de anonimato e confidencialidade.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse de ordem financeira, comercial, institucional ou acadêmica relacionados à publicação deste manuscrito.

**Fontes de financiamento:** Este estudo não recebeu financiamento específico de agências de fomento públicas, privadas ou sem fins lucrativos.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, Guilherme Miranda et al. Análise da adrenalectomia para tratamento de doenças adrenais realizadas pelo Serviço Público de Saúde de São Paulo entre 2008 e 2019. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 49, e20223320, ago. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10578801/. Acesso em: 19 out. 2026.

BUITENWERF, Edward et al. Efficacy of α-Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 105, n. 7, p. 2381-2391, jul. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714582/. Acesso em: 19 out. 2026.

CARE GROUP. **2013 CARE Checklist: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development**. Portland: CARE Case Report Guidelines, 2013. Disponível em: https://www.care-statement.org/checklist. Acesso em: 19 out. 2026.

LENDERS, Jacques W. M. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 99, n. 6, p. 1915-1942, jun. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893135/. Acesso em: 19 out. 2026.

METE, Ozgur et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. **Endocrine Pathology**, New York, v. 33, n. 1, p. 90-114, mar. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285002/. Acesso em: 19 out. 2026.

PEREIRA, Bernardo Dias et al. Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: MARIANI-COSTANTINI, Renato (Ed.). **Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach**. Brisbane: Codon Publications, 2019. cap. 1. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543228/. Acesso em: 19 out. 2026.

PEREIRA, Maria Adelaide A. et al. Feocromocitoma. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 751-775, out. 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abem/a/jtVbhkrZXzd5Q9MpjFcLrxb/?lang=pt. Acesso em: 19 out. 2026.

PLOUIN, Pierre-François et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. **European Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 174, n. 5, p. G1-G10, maio 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048283/. Acesso em: 19 out. 2026.

RILEY, David S. et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 89, p. 218-235, set. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529185/. Acesso em: 19 out. 2026.

ROMÁN-GONZÁLEZ, Alejandro; PADILLA-ZAMBRANO, Huber; VÁSQUEZ JIMÉNEZ, Luis Felipe. Manejo perioperatorio del feocromocitoma/paraganglioma: una revisión exhaustiva. **Revista Colombiana de Anestesiología**, Bogotá, v. 49, n. 3, e958, jul./set. 2021. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-33472021000300301&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 19 out. 2026.

WACHTEL, Heather et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 105, n. 12, p. e4661-e4670, dez. 2020. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7553245/. Acesso em: 19 out. 2026.